Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher : Prof. Dr. *R. Schuppli*)

CHOC ANAPHYLACTIQUE ET PROTÉASES.

Absence d'activité anti-anaphylactique des antifibrinolytiques de synthèse chez le lapin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Charles-François GARTENMANN
von Corcelles-Cormondrèche /NE und Bronschhofen /SG

1967

1968
Paris

Expansion Scientifique Française

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof. *R. Schuppli.*

Tag der Promotion : 29 Mai 1967.

Sonderdruck aus « Revue Française d'Allergie ». N° 1, Janvier-Mars 1968.

A MES PARENTS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

https://archive.org/details/IA41544303_0102

CHOC ANAPHYLACTIQUE ET PROTÉASES

Absence d'activité anti-anaphylactique des antifibrinolytiques de synthèse chez le lapin

Par

Ch. GARTENMANN

(Bâle)

L'augmentation du pouvoir protéolytique du plasma d'animaux en état de choc anaphylactique et l'apparition de protéases actives in vitro après une réaction immunologique en présence d'immunsérum complet, furent à l'origine d'une hypothèse attribuant aux protéases, en particuleir à la fibrinolysine, un rôle pathogénétique de première importance dans le mécanisme de libération ou de formation des substances médiatrices des réactions allergiques et anaphylactiques.

Le phénomène fondamental de toute réaction immunologique et allergique, la réaction spécifique entre anticorps et antigène, résulte en la formation d'un complexe anticorps-antigène et s'accompagne simultanément de la libération d'agents pharmaco-dynamiques endogènes. Ces derniers déterminent le tableau clinique des accidents allergiques in vivo. Chez le lapin, ces agents pharmacodynamiques, appelés généralement médiateurs ou substances médiatrices du choc, doivent être libérés au cours de la formation du complexe anticorps-antigène, et non par l'effet du complexe lui-même. Au contraire de ce que l'on a pu observer chez d'autres espèces, l'injection intraveineuse de complexes anticorps-antigène n'entraîne aucune répercussion tensionnelle chez le lapin [74]. On a longtemps admis que les médiateurs provenaient en totalité de dépôts intracellulaires préexistants, et que leur libération, en fait leur exode cellulaire, avait l'effet d'une activation [75]. Récemment des indices ont été fournis en faveur d'une synthèse accrue, donc de néoformation d'un médiateur déterminé, en l'occurence l'histamine, dans des états similaires au choc anaphylactique [76, 77]. Les dépôts intracellulaires des médiateurs détermineraient donc principalement la phase initiale de la réponse anaphylactique.

La nature et l'identité des substances médiatrices, vraisemblablement nombreuses, susceptibles d'intervenir dans le choc anaphylactique, demeurent encore bien incomplètement déterminées. Grâce au perfectionnement des méthodes analytiques, la liste des substances médiatrices identifiées, et en partie synthétisées, ne cesse de s'allonger : sérotonine, héparine [22, 41, 92], polypeptides vaso-actifs tels que kallidine, bradykinine [70] et les composés du groupe S.R.S. (slow reacting substance) [20].

Notons en passant que nous avons tenté en vain de déclencher un choc anaphylactique chez le lapin par des injections intraveineuses de 0,1 gamma à 0,5 gamma de bradykinine synthétique, obligeamment mise à notre disposition par les laboratoires pharmacologiques Sandoz. Tous les animaux présentèrent une polypnée et une sialorrhée de courte durée, manifestées environ 40 à 60 secondes après la fin de l'injection. De la dyspnée fut occasionnellement observée. Nous n'avons pu dans aucun cas, par notre méthode de thermométrie auriculaire, mesurer une chute de la température périphérique significative, telle qu'elle se rencontre dans le choc anaphylactique.

L'intervention de médiateurs au cours du choc anaphylactique ne fait plus de doute ; cependant le mécanisme pathogénétique par lequel ces médiateurs apparaissent sous leur forme libre et active demeure encore inexpliqué. Deux hypothèses, à l'origine antagonistes, aujourd'hui peut-être conciliables, cherchent à expliquer ce phénomène : l'une envisage une libération par des facteurs physico-chimiques, l'autre se prononce en faveur de l'intervention d'enzymes, plus particulièrement protéolytiques ou fibrinolytiques.

Dans les chapitres à venir nous porterons plus particulièrement l'accent sur l'étude des variations du pouvoir protéolytique du sérum au cours du choc anaphylactique chez le lapin. Nous tenterons de déterminer si l'activité protéolytique du sérum est due spécifiquement à la fibrinolysine et s'il convient de lui accorder un certain rôle dans la pathogénèse du choc anaphylactique. Nous insérons ici un bref rappel des données essentielles relatives à la fibrinolyse et aux médicaments antifibrinolytiques que nous utiliserons dans la partie expérimentale.

Coagulation et fibrinolyse sont deux phénomènes physiologiques étroitement liés et coresponsables de l'hémostase. De même que la thrombine n'existe pas physiologiquement dans le sang normal, de même la plasmine ou fibrinolysine est absente du sang circulant et n'apparaît à partir de ses précurseurs, le plasminogène ou profibrinolysine, que lors de la rupture des conditions normales [7, 94]. La fibrinolysine résulte de l'activation de son précurseur ; le processus d'activation lui-même consiste en une scission d'un fragment peptidique du plasminogène. La trypsine aussi peut activer le plasminogène [48, 39]. Par effet autocatalytique la fibrinolysine (ou plasmine) est également capable d'activer son propre précurseur. On retrouve l'activateur physiologique du plasminogène dans la plupart des tissus, mais surtout dans la paroi vasculaire. Outre cet activateur tissulaire, aussi dénommé fibrinokinase, il existe d'autres activateurs humoraux, l'urokinase présente dans l'urine et l'activateur plasmatique. Des extraits de cultures bactériennes à action protéasique, la staphylokinase et la streptokinase, comptent parmi les activateurs les plus puissants du plasminogène.

La plasmine ne lyse pas uniquement la fibrine, mais aussi la caséine, le fibrinogène et certains esters synthétiques d'acides aminés. Ces différentes substances sont couramment utilisées comme substrats lors de mesures de l'activité protéolytique. Un substrat spécifique de la fibrinolysine manque malheureusement, et l'on a trop souvent à tort attribué l'activité lytique observée sur un substrat de fibrine à la fibrinolysine. Il est reconnu aujourd'hui que d'autres protéases que la fibrinolysine peuvent lyser la fibrine.

La fibrinolysine partage avec la pepsine, la trypsine et l'alphachymotrypsine, autres enzymes protéolytiques de l'organisme, certaines propriétés communes : elle existe à l'état d'un précurseur inactif ; son activation est irréversible et consiste aussi en la scission d'un fragment peptidique [4].

Un substrat spécifique de la fibrinolysine faisant défaut, une nouvelle voie s'ouvrit à l'étude des variations de la plasminémie et de son rôle dans le choc anaphylactique par la découverte et la synthèse de substances antagonistes de la plasmine. Cependant, cet antagonisme n'est aussi que relatif et ces substances peuvent interférer avec des enzymes encore inconnues intervenant peut-être dans les phénomènes en question.

Parmi les médicaments antifibrinolytiques nous pouvons discerner deux groupes, les inhibiteurs de synthèse et les inhibiteurs d'extraction, d'origine animale (pancréas et parotide de bœuf) et végétale (fèves de soya). Seuls les inhibiteurs de synthèse sont efficaces par voie orale [78].

En 1953, Okamoto démontra l'activitt antifibrinolytique manifeste in vivo et in vitro d'un acide aminé, l'acide epsilon-amino-caproïque ou E.A.C.A. (abréviation usuelle de : Epsilon-Amino-Caproic Acid). L'E.A.C.A. n'inhibe que faiblement la plasmine active, mais est par contre un inhibiteur puissant de l'activation du plasminogène en plasmine.

Recherchant des médicaments plus efficaces encore, Okamoto et Okamoto obtinrent, en 1962, une substance nouvelle par hydrogénation de l'acide para-aminobenzoïque, l'acide amino-méthyl-cyclohexane carboxylique ou A.M.C.H.A. (abréviation de : Amino-Methyl-Cyclohexan Acid), également antagoniste puissant de l'activation du plasminogène.

A.M.C.H.A. et E.A.C.A. possèdent les mêmes propriétés pharmacodynamiques ; l'A.M.C.H.A. a l'avantage d'être efficace déjà à des doses plus petites que l'E.A.C.A., de telle sorte que les effets secondaires, quoique bénins, observés avec l'E.A.C.A. peuvent être évités avec l'A.M.C.H.A.

L'E.A.C.A. et l'A.M.C.H.A. ne sont point antagonistes des amines vaso-actives et ne protègent pas contre les agents histamino-libérateurs. Ils possèdent certaines propriétés antiphlogistiques [50, 36].

L'A.M.C.H.A. n'inhibe pas spécifiquement l'activation du précurseur de la fibrinolysine, mais il inhibe aussi l'activation du trypsinogène en trypsine par l'entérokinase ; il est de plus un antagoniste faible de la pepsine active [21].

Effets de l'E.A.C.A. et de l'A.M.C.H.A. sur les réactions immunologiques in vitro et sur le choc anaphylactique.

L'E.A.C.A. inhibe, proportionnellement à sa concentration, la réaction de précipitation entre un immunsérum et l'albumine cristalline de bœuf [8]. L'E.A.C.A. inhibe aussi la réaction d'agglutination entre des noyaux de leucocytes et des gammaglobulines humaines contenant des anticorps antinucléaires, prélevées dans le sérum d'un patient atteint de lupus érythémateux. La dite agglutination se laisse inhiber encore plus fortement par la lysine et l'arginine [8]. Bonmassar et coll.

[13] et MUSIATOWICZ et coll. [56] confirmèrent l'effet inhibiteur de l'E.A.C.A. sur les réactions d'agglutination, et en particulier sur le test de Coombs indirect et les réactions entre agglutinines et agglutinogènes des groupes sanguins conventionnels [56]. Notons que SPOONER et coll. [79] ne parvinrent pas à reproduire les résultats publiés par MUSIATOWICZ et ses collaborateurs.

L'E.A.C.A. semble inhiber la formation d'un complexe entre anticorps et antigène [72], et ce mécanisme d'interférence pourrait s'expliquer par une relation complémentaire de l'E.A.C.A. avec l'anticorps ou l'antigène, au niveau desquels des acides aminés structurellement semblables à l'E.A.C.A. interviennent comme groupes prosthétiques [26]. Des érythrocytes incubés avec l'E.A.C.A. subissent une perte persistante de leur pouvoir agglutinateur, même après élimination soigneuse de toute trace d'E.A.C.A., ce qui serait la conséquence d'une modification irréversible des propriétés de l'antigène par l'E.A.C.A. [72].

In vitro l'E.A.C.A. ne présente aucune activité antagoniste directe de l'histamine, de l'acétylcholine et de la sérotonine [50]. L'E.A.C.A. n'influence pas la réaction de Schultz-Dale [36, 50]. L'absence d'effet anti-amines de l'E.A.C.A. fut maintes fois confirmée, aussi bien in vitro qu'in vivo [27, 54, 97]. Seuls BERTELLI et coll. [12] ont rapporté l'observation d'un effet protecteur de l'E.A.C.A. contre l'aérosol d'histamine chez le cobaye.

Avant de chercher à déceler un effet spécifiquement anti-anaphylactique de l'E.A.C.A. et de l'A.M.C.H.A. in vivo, il fallait s'assurer que ces produits ne possèdent point de propriétés vaso-actives capables d'influencer symptomatiquement le décours du choc anaphylactique. Chez le rat, le lapin et le cobaye l'E.A.C.A. ne modifie pas la tension artérielle [97]. Chez le chien par contre, l'infusion d'E.A.C.A. entraîne une hypertension artérielle et un autre effet secondaire non négligeable, des hémorragies sous-endocardiales dans le ventricule gauche. Une concentration équivalente d'A.M.C.H.A., quant à son activité antifibrinolytique, provoque des effets secondaires semblables, mais moins graves [49].

L'administration régulière et quotidienne d'E.A.C.A. et d'A.M.C.H.A., depuis la dernière injection de sensibilisation jusqu'au jour de l'injection déclenchante, n'affaiblit en rien l'intensité et ne diminue point la durée de l'hypotension anaphylactique chez le cobaye [54]. L'immunité à la trichophytine chez le cobaye, la réaction de SANARELLI-SHWARTZMAN [50] et la réaction d'ARTHUS [97] chez le lapin ne sont point modifiées par les agents antifibrinolytiques de synthèse.

Chez la souris l'E.A.C.A. exerce un effet anti-anaphylactique [64, 97] et inhibe la réaction localisée de SHWARTZMAN [64]. Les antihistaminiques protègent pourtant à la fois la souris et le cobaye du choc anaphylactique, alors que l'E.A.C.A. ne protège que la souris. D'après ZWEIFACH [97], cette discrimination pourrait trouver son explication dans des processus distincts de libération d'une même amine.

Dans le choc anaphylactique du lapin, la diminution de la quantité de sérotonine et de bradykinine libérée, observée après administration prophylactique d'E.A.C.A., n'est pas significative [27].

L'E.A.C.A. n'a pas d'effet dépressif sur la production d'anticorps [10, 72, 95] et n'altère pas les tissus lymphatiques [10, 95].

La durée de survie de greffes cutanées homologues chez le rat [11] et chez

le lapin [72] peut être prolongée par l'administration d'E.A.C.A. Chez le lapin, l'E.A.C.A. diminue la gravité du tableau clinique et des modifications histopathologiques de l'encéphalomyélite allergique expérimentale [95] et inhibe fortement le développement du granulome apparaissant généralement à l'endroit où fut injecté l'allergène [95].

Selon YOKOYAMA et HATANO [33, 34, 96] la majorité des malades atteints d'eczéma, d'urticaire ou d'autres dermatoses allergiques, présentent une augmentation de la plasminémie. Dans les cas où l'hyperplasminémie est significative, l'administration d'E.A.C.A. est suivie d'une amélioration nette de la dermatose, parallèlement à la normalisation de la plasminémie.

En ajoutant de l'E.A.C.A., à une concentration de 5 %, aux transfusions de sang, MIKATA put procéder sans accidents secondaires à des transfusions chez des malades, qui avaient auparavant régulièrement présenté, après les transfusions, des frissons, de l'urticaire et une hyperplasminémie [55].

ITOGO a décrit l'inhibition de la réaction intradermique de MANTOUX, en injectant l'E.A.C.A. simultanément avec la tuberculine ou après cette dernière, en prenant comme critère de contrôle la réaction nettement positive à l'avant-bras opposé [38].

L'E.A.C.A. administré en fin de gravidité à des femmes enceintes présentant un taux élevé d'anticorps antirhésus, parvient à diminuer le titre de ces anticorps [56].

Actuellement, l'E.A.C.A. est employé également pour le traitement de longue durée de l'eczéma constitutionnel chronique.

Il semble donc que l'E.A.C.A. et l'A.M.C.H.A., quoique dépourvus d'effet anti-anaphylactique, peuvent exercer une activité modératrice sur les phénomènes allergiques de type tardif dans lesquels dominent les processus du type inflammatoire [95].

LE CHOC ANAPHYLACTIQUE DU LAPIN.

Le tableau clinique du choc est dominé par les troubles de la circulation pulmonaire. La pression dans l'artère pulmonaire augmente considérablement, jusqu'à des valeurs doubles de la normale [19]. L'hypertension pulmonaire est constante ; sa durée est très variable.

La chute de la tension artérielle générale, phénomène constant pathognomonique du choc dans toute la série animale, constitue le paramètre le plus usité pour l'enregistrement du choc. La pression commence à baisser une à trois minutes après la fin de l'injection déclenchante et atteint son point maximum après cinq à sept minutes. La reprise de la tension est progressive et lente [91]. La pression dans l'artère pulmonaire et la pression artérielle générale n'évoluent pas synchroniquement ou en interdépendance l'une de l'autre. La tension générale peut continuer de baisser lorsque la tension pulmonaire n'augmente déjà plus, et inversement. Des observations directes des modifications des vaisseaux pulmonaires, au cours du choc anaphylactique du lapin, ont été publiées par BURRAGE et IRWIN [15].

Les extrémités froides observées chez le lapin au cours du choc reflètent l'intense constriction des vaisseaux afférents, des artérioles surtout, dans les territoires cutanéo-musculaires. Dans l'état de choc, les artérioles de l'oreille de lapin se contractent intensément, jusqu'à disparition de leur lumière. Les veinules et les capillaires conservent leur calibre habituel [2]. La contraction initiale et précoce des artérioles disparaît déjà cinq minutes après la fin de l'injection déclenchante dans le segment proximal des artérioles, sans que la circulation se rétablisse pour autant. Par la suite, la circulation reprend, d'abord par intermittence, alternant avec des phases de constriction ; après deux heures la circulation est de nouveau continue et le débit même supérieur à la normale. Calibre et débit ne retrouvent leur valeur normale qu'après environ trois heures. La chute de la tension artérielle et le développement de la constriction artériolaire présentent dans la partie initiale du choc un décours synchrone. L'enregistrement simultané de la pression artérielle et de l'état fonctionnel des vaisseaux des extrémités par artériographie [90] démontre le synchronisme parfait des deux événements. On pourra donc indifféremment adopter l'un ou l'autre des deux paramètres, c'est-à-dire la mesure de la tension artérielle ou le degré de constriction des vaisseaux périphériques, par extension la température périphérique, pour suivre le décours du choc anaphylactique in vivo.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthode : thermométrie auriculaire.

Le dispositif expérimental que nous avons adopté a déjà été décrit par Neubauer [57]. Les lapins sont placés dans une caissette spéciale d'où ne dépasse que la tête, sans qu'aucune contrainte soit exercée sur l'animal et sans que sa respiration soit perturbée. L'expérience se déroule sans narcose. Avant l'expérience, l'aiguille d'un thermo-élément reliée à un galvanomètre optique est introduite dans les tissus sous-cutanés médians d'une oreille et y demeure pour la durée de toute l'expérience. Une aiguille à injection, introduite dans la veine marginale de l'oreille opposée, permet de faire toutes les injections par voie intraveineuse.

L'oreille du lapin se caractérise par une thermolabilité relative. Les variations physiologiques de la température auriculaire chez un lapin au repos, sont de l'ordre de 1,5 à 2,5 degrés Celsius. L'injection déclenchante d'antigène n'était pratiquée qu'après stabilisation de la température auriculaire pendant au moins dix minutes. Nous n'avons considéré un animal en état de choc que lorsque la chute de la température périphérique atteignait au moins quatre degrés Celsius dans les sept premières minutes du choc. Dans la phase initiale du choc la température était relevée chaque minute, ensuite toutes les deux minutes.

Matériel.

Animaux.

Nous avons choisi des lapins de poids moyen de deux à trois kilogrammes, âgés de cinq à six mois au début de la période de sensibilisation, sans distinction de sexe ou de race, et sans régime alimentaire particulier.

Antigènes.

Sérum de cheval normal Berna de l'institut sérothérapique et vaccinal suisse (Berne) ; ampoules de dix millilitres. Les animaux sensibilisés au sérum de cheval reçurent trois injections sous-cutanées de deux millilitres de sérum, sans adjuvant, dans des intervalles de deux jours.

Solution de blanc d'œuf de poule ; blanc d'œuf dilué dix fois, solution à 10 %, isotonique. Sensibilisation par cinq injections consécutives quotidiennes de cinq millilitres chacune, par voie sous-cutanée, sans adjuvant.

Antifibrinolytiques de synthèse.

Epsamon : acide epsilon-amino caproïque (abréviation : E.A.C.A.) en solution stérile de 40 % (Emserwerke).

Amikapron : isomère actif de l'acide amino-méthyl-cyclohexane carboxylique (abréviation : A.M.C.H.A.), solution stérile avec 0,1 g par millilitre. Substance synthétisée par les Laboratoires Kabi (Stockholm) et aimablement mise à notre disposition par la Maison Kabi.

Pour les injections de contrôle, nous avons employé une solution saline isotonique. A part les injections préliminaires de sensibilisation toutes les injections furent pratiquées dans la veine marginale de l'oreille.

L'injection d'eau physiologique dans la veine de l'oreille, de même que le volume injecté (jusqu'à trente millilitres en quelques minutes) n'ont aucune répercussion sur la température périphérique, comme nous l'ont montré nos essais préliminaires.

Aussi bien chez le lapin normal que chez le lapin sensibilisé, l'E.A.C.A. jusqu'à des doses de l'ordre de 6 grammes et l'A.M.C.H.A. jusqu'à 0,5 gramme ne modifient point la température périphérique. L'injection primaire de sérum de cheval ou de solution de blanc d'œuf de poule demeure également sans conséquence immédiate.

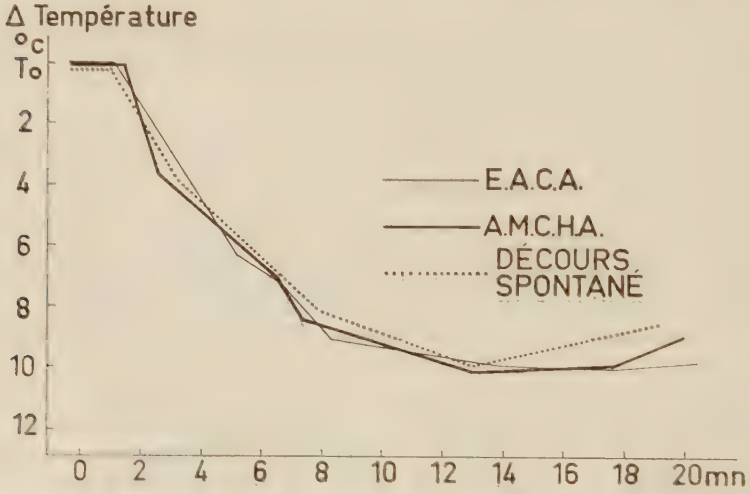
En général l'injection déclenchante d'antigène fut administrée 17 à 30 jours après la dernière injection de sensibilisation. Comme injection déclenchante, tous les animaux d'un groupe donné reçurent la même quantité d'antigène : soit 1 millilitre de sérum de cheval ou 1 millilitre de solution de blanc d'œuf de poule, par voie intraveineuse.

Les animaux reçurent les doses prophylactiques d'E.A.C.A. (2 grammes) ou d'A.M.C.H.A. (0,5 gramme) vingt à trente minutes avant l'injection déclenchante. Aussitôt après cette dernière, les animaux présentaient généralement une certaine agitation et une polypnée inconstante, précédant de trente à cinquante secondes la chute de la température périphérique, intervenant le plus fréquemment au cours de la deuxième minute. La température baissait progressivement pour atteindre son point le plus bas après 7 à 10 minutes, pour y demeurer plus ou moins longtemps et remonter ensuite très lentement après 40 à 60 minutes à une température en général de deux degrés inférieure à la température initiale. Dans les cas où la température s'abaissa au-dessous de 25° Celsius, le choc fut en majorité fatal. Dans ces mêmes cas la chute de la température était plus rapide, très précoce,

et les animaux présentaient des crampes, une respiration asthmatiforme et un « snapping » terminal avec cris stridents.

Emploi de l'E.A.C.A. et de l'A.M.C.H.A. comme agents prophylactiques et thérapeutiques dans le choc anaphylactique expérimental du lapin.

Parmi 10 lapins, indifféremment sensibilisés au sérum de cheval ou à la solution de blanc d'œuf de poule, 5 reçurent vingt à trente minutes avant l'injection déclenchante d'antigène correspondant 2 g d'E.A.C.A. et 5 autres 0,5 g d'A.M.C.H.A. Ces doses sont antifibrinolytiquement actives chez le lapin [58]. Dans tous les cas le choc anaphylactique s'installa rapidement après l'injection déclenchante et présenta un décours identique à celui observé sans injection prophylactique. Ce parallélisme ressort nettement de la figure ci-dessous, sur laquelle nous avons reporté en représentation synoptique le décours moyen de la chute de température périphérique chez trois groupes de lapins : décours spontané, décours après injection prophylactique d'E.A.C.A. et décours après injection prophylactique d'A.M.C.H.A.



Choc anaphylactique du lapin

Décours spontané du choc anaphylactique comparé au décours observé après administration prophylactique des antifibrinolytiques de synthèse E.A.C.A. et A.M.C.H.A.

Dans tous les cas, lorsque la température auriculaire avait baissé jusqu'à 28° - 26° C, aussi bien en cas de décours spontané qu'en cas de choc précédé d'une injection prophylactique d'antifibrinolytiques, nous ne pûmes modifier le décours du choc installé en administrant une deuxième, ou même plusieurs injections d'E.A.C.A. et d'A.M.C.H.A. à raison de respectivement 2 g et 0,5 g.

Quatre lapins reçurent une injection sous-cutanée quotidienne, également sous-cutanée, de 0,5 g d'A.M.C.H.A., pendant les quatre derniers jours précédant l'injection déclenchante. Le traitement demeura sans effet sur l'intensité des chocs observés chez ces animaux.

Quatre lapins reçurent durant environ trois semaines une injection quotidienne sous-cutanée de 2 g d'E.A.C.A. et deux autres reçurent selon le même schéma des injections de 0,5 g d'A.M.C.H.A. La première injection fut administrée simultanément avec la première injection de sensibilisation, et la dernière dose d'antifibrinolytique fut donnée environ deux heures avant l'injection déclenchante. Les huit sujets présentèrent un choc anaphylactique grave.

Résultats.

1) L'E.A.C.A. et l'A.M.C.H.A. administrés à titre prophylactique chez le lapin, peu de temps avant l'injection déclenchante, ne présentent aucune activité anti-anaphylactique.

2) Une fois le choc anaphylactique installé, même des doses élevées d'E.A.C.A. ou d'A.M.C.H.A. administrées par voie intraveineuse demeurent sans effet sur le décours du choc anaphylactique chez le lapin.

3) L'E.A.C.A. et l'A.M.C.H.A. donnés dès le début de la période de sensibilisation jusqu'au jour de l'injection déclenchante, ne semble pas avoir d'effet dépressif sur la formation des anticorps chez le lapin, car les symptômes cliniques du choc observés après un tel traitement prophylactique ne diffèrent point du choc anaphylactique d'un animal de contrôle.

Conclusion.

D'après les résultats des mesures de l'activité protéolytique du sérum chez des animaux en état de choc anaphylactique et du sérum in vitro après addition d'antigène à un immunsérum, des cellules ou des tissus isolés d'animaux sensibilisés, il ressort que l'activité protéolytique du sérum est augmentée dans les conditions précitées. Cependant une réserve s'impose. Les premiers résultats publiés, obtenus en adoptant des substrats de fibrine et de fibrinogène contenant des traces de précurseur inactif de protéase, pèchent en excès, comme le prouvèrent les mesures de contrôle ultérieures avec des substrats exempts de cette source d'erreur. L'augmentation de l'activité protéolytique du sérum au cours d'un choc anaphylactique, à décours spontané, est faible. Certains auteurs nient même son existence [39], du moins in vitro. L'intensité des crises protéolytiques expérimentales produites in vivo par l'injection de protéases actives ou de précurseur de protéase associé à son activateur, est sans commune mesure avec le degré discret d'activité protéolytique apparaissant spontanément dans les conditions du choc anaphylactique. Cette activité d'ailleurs ne précède pas l'installation du choc, elle est secondaire à la chute de la tension artérielle générale [73]. La ou les protéases en question se laissent inhiber par les antagonistes de la plasmine. Elles pourraient donc être identiques ou très similaires de la plasmine. D'après les constatations d'autres auteurs, elles auraient une analogie plus étroite avec des protéases d'origine intracellulaire, les cathepsines. *Les protéases décelables dans le sérum au cours du choc ne jouent*

point de rôle pathogénétique primordial dans le déterminisme du choc anaphylactique. Cette affirmation se base en particulier sur les arguments suivants :

1) l'inhibition des protéases ne modifie nullement le décours des phénomènes allergiques de type immédiat et anaphylactiques ;

2) l'augmentation de l'activité protéolytique généralement mesurée est trop faible pour avoir des répercussions aussi graves qu'un état de choc anaphylactique ;

3) l'augmentation de l'activité protéolytique du sérum est chronologiquement secondaire à l'installation du collapsus, donc aussi ultérieure à la libération des médiateurs.

Le rôle, s'il en existe un, et la genèse de l'augmentation de l'activité protéolytique dans le sérum de sujets en état de choc anaphylactique demeurent inexpliqués. On tend généralement aujourd'hui à considérer le phénomène comme une conséquence de la réaction anaphylactique, comme un symptôme secondaire de cet etat, et non plus comme un mécanisme pathogénétique déterminant. Comme une explication objective nous manque pour résoudre le problème, nous ne pouvons pour le moment que nous appuyer sur quelques hypothèses. D'après Ungar [84], une kinase supposée impliquée dans le processus de libération des médiateurs, pourrait simultanément activer des précurseurs de protéase, en particulier le plasminogène, en raison d'un manque de spécificité d'action. L'activation du précurseur inactif pourrait être le résultat de la libération d'un activateur tissulaire hors des parois vasculaires dans l'état d'anoxie [42, 84].

Pour notre part, nous pensons qu'il serait plausible d'envisager que l'activateur tissulaire quasi ubiquitaire ou même des protéases cellulaires directement quittent la cellule en même temps que les médiateurs.

RÉSUMÉ

Lors de réactions immunologiques in vitro et lors du choc anaphylactique in vivo, apparaît dans le sérum une faible augmentation de l'activité protéolytique, dont les agents n'ont encore pas été identifiés exactement. Cette augmentation de l'activité protéolytique n'est pas antérieure à la libération des médiateurs, elle est de faible intensité et sa suppression par des agents inhibiteurs de protéases ne modifie en rien le décours des réactions anaphylactiques. Dans le choc anaphylactique, en particulier chez le lapin, la fibrinolysine ne joue pas de rôle pathogénétique. Les agents antifibrinolytiques n'influencent pas les processus de sensibilisation, ne retardent pas l'installation du collapsus anaphylactique et n'exercent aucune activité protectrice sur le décours du choc anaphylactique.

[*Clinique Dermatologique Universitaire de Bâle* (Pr Dr. R. Schuppli), *Suisse*].

BIBLIOGRAPHIE

1. Abe T., Sato A. — Reaction mechanism between epsilon-amino-caproic acid and plasmin, tissue activator and trypsin. *Keio J. Med.*, 1959, *8*, 219-224.
2. Abell R. G., Schenck H. P. — Microscopic observations on the behaviour of living blood vessels of the rabbit during the reaction of anaphylaxis. *J. Immunol.*, 1938, *34*, 195-213.
3. Ablondi F. B., Hagan J. J., Philips M., De Renzo E. C. — Inhibition of plasmin, trypsin and the streptokinase activated fibrinolytic system by epsilon-amino-caproic acid. *Arch. Biochem.*, 1959, *82*, 153-160.
4. Alkjaersig N., Fletcher A. P., Sherry S. — The activation of human plasminogen. *J. biol. Chem.*, 1958, *233*, 86-90.
5. Arellano M. R., Lawton A. H., Dragstedt C. A. — Liberation of histamin by trypsin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1940, *43*, 360-361.
6. Arthus R. — *De l'anaphylaxie à l'immunité.* Paris, Masson, 1921.
7. Astrup T. — Fibrinolysis in the organism. *Blood*, 1956, *11*, 781-806.
8. Atchley W. A., Bhagavan N. V. — Inhibition of antigen-antibody reactions by amino-carboxylic acids. *Science*, 1962, *138*, 528-529.
9. Austen K. F., Brocklehurst E. — Anaphylaxis in chopped guinea pig lung. Effect of peptidase substrates and inhibitors. *J. exp. Med.*, 1961, *113*, 521-539.
10. Bertelli A., Bonmassar E., Nicolin A., Testorelli C. — Farmaci antireazionali del gruppo dell'acido epsilonaminocaproico e riposta immunitaria. *Folia allerg. (Roma)*, 1965, *12*, 94-97.
11. Bertelli A., Genovese E., Lami V., Rossano M. A. — Attività protettiva di alcune molecole antiproteolitiche in fenomeni di tipo anafilattico. *Folia allerg. (Roma)*, 1965, *12*, 98-102.
12. Bertelli A., Lami V., Perazzoli G. A., Proto M., Rossano M. A. — Effetti di alcuni farmaci antireazionali sul broncospasmo sperimentale nella cavia. *Folia allerg. (Roma)*, 1965, *12*, 103-107.
13. Bonmassar E., Melan F., Prada A., Testorelli C. — Interferenza esecitata dall'acido epsilon-aminocaproico e dal suo derivato acetilico sulla reazione di agglutinazione. *Folia allerg. (Roma)*, 1965, *12*, 112-114.
14. Brocklehurst W. E. — Slow reacting substance and related compounds. *Progr. Allergy*, 1962, *6*, 539-558.
15. Burrage W. S., Irwin J. W. — Microscopic observations of the pulmonary arterioles, capillaries, and venules of living mammals before and during anaphylaxis. *J. Allergy*, 1953, *24*, 289-296.
16. Code C. F. — Histamin in blood. *Physiol. Rev.*, 1952, *32*, 47-65.
17. Damgaard E., Ungar G. — Proteolytic activity of urine in shock and tissue injury. *Amer. J. Physiol.*, 1952, *171*, 717.
18. Doleschel W., Auerswald W., Schubert H. — Ueber den Einfluss von Pepton auf die Hemmung eines kinin-produzierenden Systems durch Proteinasen-Inhibitoren. *Wien. med. Wschr.*, 1965, *115*, 575-579.
19. Drinker C. K., Bronfenbrenner J. — The pulmonary circulation in anaphylactic shock. — *J. Immunol.*, 1924, *9*, 387-406.
20. Dubber A. H. C., Mac Nicol G. P., Douglas A. S. — Amino-methyl cyclohexane carboxylic acid (A.M.C.H.A.) a new synthetic fibrinolytic inhibitor. *Brit. J. Haemat.* 1965, *11*, 237-245.
21. Dubber A. H. C., Mac Nicol G. P., Douglas A. S., Melander B. — Some properties of the antifibrinolytically active isomer of aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid. *Lancet*, 1964, *2*, 1317-1319.
22. Filipp G. — *Pathogenese und Therapie allergischer Reaktionen.* (424-517 : Bildung und Freisetzung biologisch aktiver Substanzen, unter besonderen Berücksichtigung des Histamines). Stuttgart, Enke Verlag, 1966.
23. Fischbacher W. — *Beitrag zur Fibrinolyse.* Zurich, Diss., 1960.

24. Friedberger E., Seidenberg S. — Versuche mit Serum an isolierten Gefässpräparaten normaler anaphylaktischer und tuberkulöser Tiere. *Z. Immun.-Forsch.*, 1927, *51*, 276-298.
25. Geiger W. B. — Protease activation in immune reactions. *J. Immunol.*, 1952, *68*, 11-18.
26. Gill T. J., Kunz H. W., Friedman E., Doty P. — *Fed. Proc.*, 1962, *21*, 32.
27. Girard J. P. — Quelques aspects du rôle de la sérotonine et de la bradykinine en pathologie allergique. *V^e congrès européen d'Allergie* (363-367), Bâle, 1963.
28. Grossberg A. L., Garcia-Arocha H. — Histamin liberation in vitro and mode of binding of histamin in tissues. *Science*, 1954, *120*, 762-763.
29. Hagen P. — The intracellular distribution of histamin in dogs liver. *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, *9*, 100-102.
30. Halpern B. N., Briot M., Mouton D., Truffert J. — Corrélation entre la libération de l'histamine et du potassium cellulaire. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1955, *149*, 1223-1229.
31. Halpern B. N. — Der allergische Schock. Schock Pathogenese und Therapie Internat. *Ciba Symposium*. Berlin, Springer Verlag, 1962.
32. Halpern B. N., Pasteur Vallery-Radot, Holtzer M^me. — Action d'un antihistaminique sur le choc anaphylactique du lapin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1947, *161*, 227-229.
33. Hatano H., Yamamoto K., Kono N., Usui K. — Clinical use of A.M.C.H.A. in certain dermatoses. *Keio. J. Med.*, 1962, *11*, 127-130.
34. Hatano H., Yamamoto K. — Clinical use of A.M.C.H.A. in several skin diseases. *Keio. J. Med.*, 1963, *12*, 113-116.
35. Hayashi H., Tokuda A., Udaka K. — Biochemical study of cellular antigen-antibody reaction in tissue culture. Activation and release of a protease. *J. exp. Med.*, 1960, *112*, 237-247.
36. Holler H., Lindner A. — Zur Pharmakologie der epsilon-Aminocapronsäure. *Wien. med. Wschr.*, 1965, *77*, 693-694.
37. Hugues J., Lecomte J. — Action de la bradykinine déposée au contact des vaisseaux mésentériques du Lapin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1960, *154*, 1523-1524.
38. Itoga G., Yogo T. — The inhibitory effect of ipsilon-amino-caproic acid on the tuberculin reaction. *Keio. J. Med.*, 1959, *8*, 299-301.
39. Jemski J. V., Flick J. A., Stirnebring W. R. — Studies on the activation of serum protease by an antigen-antibody system. *J. exp. Med.*, 1953, *97*, 439-453.
40. Koller F. — Fibrinolyse. *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, *90*, 1233-1238.
41. Kopeloff N., Kopeloff L. M. — Blood platelets in anaphylaxis. *J. Immunol.*, 1941, *40*, 471-481.
42. Lambert P. H., Otto-Servais M^me, Salmon J., Lecomte J. — Sur le rôle du complément dans le choc anaphylactique du lapin. *Int. Arch. Allergy*, 1964, *24*, 27-34.
43. Lecomte J. — Bradykinine et réactions anaphylactiques du Lapin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1960, *154*, 1118-1120.
44. Lecomte J. — Propriétés histamino-libératrices de la peptone chez le Rat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1961, *155*, 1172-1174.
45. Lecomte J., Salmon J. — Rôle de la plasmine dans l'hypotension artérielle peptonique du Lapin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1964, *158*, 927-929.
46. Lecomte J., Salmon J., Lambert P. H. — Absence d'activité anti-anaphylactique de l'acide epsilon-amino-caproique chez le rat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1964, *158*, 1759-1761.
47. Lecomte J., Troquet J. — Antagonisme entre bradykinine et phénylbutazone chez le lapin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1960, *154*, 1115-1117.
48. Lewis J. H., Ferguson J. H. — A proteolytic enzyme system of the blood. *Amer. J. Physiol.*, 1951, *166*, 594-602.
49. Lippman W., Wishnick M., Buyske D. A. — The depletion of norepinephrine from the heart by epsilon-amino-caproic acid. *Life Sciences*, 1965, *4*, 281-286.
50. Mac Fadden S. W. — Ueber die Wirkung der E.A.C.A. auf einige allergische und immunologische Phänomene. *Dermatologica (Basel)*, 1965, *130*, 107-112.
51. Mac Intire F. C., Roth L. W., Sproull M. — Effect of bovine fibrinolysin of histamin release. Evidence against participation of fibrinolysin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1950, *73*, 605-609.

52. Mac Intire F. C., Roth L. W., Sproull M. — Mechanism of anaphylaxis in the rabbit. Further evidence against plasma protease mechanism. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1952, *81*, 691-692.
53. Martrou P. — Choc histaminique et choc anaphylactique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1939, *130*, 1542-1544.
54. Melander B., Glinïecki G., Granstrand B., Hanshoff G. — Biochemistry and toxicology of AmikapronR : the antifibrinolytically active isomer of A.M.C.H.A. *Acta pharm. (Khb.)*, 1965, *22*, 340-352.
55. Mikata J., Hasegawa M., Igaraashi T., Shirakura N., Hoshida M., Toyama K. — Clinical use of ipsilon for the prevention of the allergic reaction from blood transfusion. *Keio. J. Med.*, 1959, *8*, 319-321.
56. Musiatowicz J., Jezuita J., Bielecki M. — The effect of epsilon-amino-caproic acid on the antigen-antibody reaction. *Brit. J. exp. Path.*, 1965, *46*, 274-277.
57. Neubauer H. W. — Neuere Medikamente zur Behandlung des anaphylaktischen Schockes bei Versuchstieren. *Dermatologica (Basel)*, 1963, *126*, 124-136.
58. De Nicola P., Soardi F., Gibelli A. — Die antifibrinolytische Wirkung der epsilon-Aminocapronsäure. *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, *90*, 1256-1257.
59. Nillson M., Inga M., Sjoerdsma A., Waldenström J. — Antifibrinolytic activity and metabolism of epsilon-amino-caproic acid in man. *Lancet*, 1960, *1*, 1322-1326.
60. Nolf P. — Des injections intraveineuses de propetone chez le lapin. *Arch. int. Physiol.*, 1905, *3*, 218-228.
61. Okamoto S. — Plasmin and antiplasmin, their pathologic physiology. *Keio. J. Med.*, 1959, *8*, 211-217.
62. Okamoto S., Okamoto U. — Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic-acid : A.M.C.H.A. A new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio. J. Med.*, 1962, *11*, 105-115.
63. Portier M. M., Richet Ch. — De l'action anaphylactique de certains venins. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1902, *54*, 170-172.
64. Ramos A. O., Chapmann L. F., Corrado A. P., Fortes V. A., Fiorillo A. M. — Inhibition of the local Shwartzman phenomenon by the administration of epsilon-amino-caproic-acid. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, *132*, 270-273.
65. Rocha e Silva M. — Açâo da tripsina sobre o intestino e utero isolados de cobaia ; libertaçâo de histamina do pulmâo, pela perfusâo com soluçôes de tripsina. *Arqu. Inst. biol. (S. Paulo)*, 1938, *9*, 145-163.
66. Rocha e Silva M. — Action de la trypsine sur la musculature lisse de cobaye. Action de la trypsine sur l'utérus de cobaye. Libération de l'histamine par la perfusion du poumon de cobaye au moyen de la trypsine. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1939, *130*, 181-188.
67. Rocha e Silva M. — Beiträge zur Pharmakologie des Trypsins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1940, *194*, 335-350.
68. Rocha e Silva M. — Histamin. *Triangel*, 1957, *3*, 1-9.
69. Rocha e Silva M., Andrade S. O. — Histamin and proteolytic enzymes. Liberation of histamin by papain. *J. biol. Chem.*, 1943, *149*, 9-17.
70. Rocha e Silva M., Beraldo W. T., Rosenfeld G. — Bradykinin a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Amer. J. Physiol.*, 1949, *156*, 261-273.
71. Roth F. — Orientierung über die Wirkung der epsilon-Aminocapronsäure in der Geburtshilfe und Gynäkologie. *Ther. Umsch.*, 1962, *19*, 358-364.
72. Rowinski W. A., Hager E. B. — Immunosuppressive effect of epsilon-amino-caproic acid (E.A.C.A.). *J. surg. Res.*, 1966, *6*, 58-63.
73. Salmon J., Lecomte J. — Rôle de la fibrinolyse dans le choc anaphylactique du lapin. *Int. Arch. Allergy*, 1963, *22*, 378-387.
74. Salmon J., Lecomte J. — Absence de réaction vaso-motrice à l'administration intraveineuse de certains complexes antigène-anticorps chez le lapin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1961, *155*, 2208-2209.
75. Schachter M. — Anaphylaxis and histamin release in the rabbit. *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, *8*, 412-419.
76. Schayer R. W. — Induced histidin-decarboxylase. *Fed. Proc.*, 1961, *20*, suppl. 9, 154-155.

77. SCHAYER R. W. — Relationship of induced histidine-decarboxylase activity and histamin synthesis to shock from stress and from endotoxin. *Amer. J. Physiol.*, 1960, *198*, 1187-1192.
78. SOULIER J.-P. — Indications et maniement des inhibiteurs d'enzymes fibrinolytiques. *Presse méd.*, 1964, *72*, 167-169.
79. SPOONER R. L., COOMBS R. R. A., DINGLE J. T., FELL H. B. — Effect of hydrocortison and epsilon-amino-caproic acid on immune cytolysis in vitro. *Int. Arch. Allergy*, 1966, *30*, 231-237.
80. STRÄSSLE R. — Antifibrinolyse. *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, *90*, 1249-1252.
81. TAGNON H. J., WEINGLASS A. R., GOODPASTOR W. E. — The nature and mechanism of shock produced by the intravenous injection of chymotrypsin. *Amer. J. Physiol.*, 1945, *143*, 644-655.
82. TAGNON H. J., LEVENSON S. M., DAVIDSON C. S., TAYLOR F. H. L. — The occurence of fibrinolysin in shock, with observation on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during haemorrhagic shock. *Amer. J. med. Sci.*, 1946, *211*, 88-96.
83. UNGAR G. — Release of proteolytic enzyme in anaphylactic and peptone shock in vitro. *Lancet*, 1947, *1*, 708-710.
84. UNGAR G. — Tissue and plasma proteases. *Fed. Proc.*, 1961, *20*, 151-154.
85. UNGAR G., DAMGAARD E. — Tissue reactions to anaphylactic and anaphylactoid stimuli ; Proteolysis and release of histamin and heparin. *J. exp. Med.*, 1955, *101*, 1-15.
86. UNGAR G., DAMGAARD E., HUMMEL F. P. — Activation of profibrinolysin by antigen-antibody reaction and by anaphylactoid agents. Its relation to complement. *J. exp. Med.*, 1953, *98*, 291-303.
87. UNGAR G., MIST S. H. — Observations on the release of serum fibrinolysin by specific antigen, pepton, and certains polysaccharides. *J. exp. Med.*, 1949, *90*, 39-51.
88. UNGAR G., YAMURA T., ISOLA J. B., KOBRIN S. — Further studies on the role of proteases in the allergic reactions. *J. exp. Med.*, 1961, *113*, 359-380.
89. UVNÄS B. — The mechanism of histamin liberation. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, *10*, 1-13.
90. VALLERY-RADOT P., MAURIC G., HOLTZER Mme. — *L'anaphylaxie expérimentale et humaine*. Paris, Masson, 1937.
91. VALLERY-RADOT P. — Modalités de la courbe de tension artérielle chez le lapin, à la suite d'injection première d'une protéine par voie intraveineuse. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1931, *107*, 472-473.
92. WAALKES T. P., WEISSBACH H., BOZICEVICH J., UDENFRIEND S. — Serotonin and histamin release during anaphylaxis in the rabbit. *J. clin. Invest.*, 1957, *36*, 1115-1120.
93. WEIL M. H., SPINK W. W. — A comparison of shock due to endotoxin with anaphylactic shock. *J. Lab. clin. Med.*, 1957, *50*, 501-515.
94. WOLF L. M., DEMANGE J., LENÈGRE J. — Le traitement thrombolytique. *Rev. Prat. (Paris)*, 1966, *16*, 4471-4482.
5. WÜTHRICH R., RIEDER H. P., RITZEL G. — Beeinflussung der experimentellen allergischen Encephalomyelitis durch epsilon-Aminocapronsäure. *Experientia (Basel)*, 1963, *19*, 421-423.
96. YOKOYAMA K., HATANO H. — Clinical use of e-amino-n-caproic acid on eczema or other kinds of skin diseases suspected to be allergic. *Keio. J. Med.*, 1959, *8*, 303-315.
97. ZWEIFACH B. W., NAGLER A. L., TROLL W. — Some effects of proteolytic inhibitors on tissue injury and systemic anaphylaxis. *J. exp. Med.*, 1961, *113*, 437-450.

Imp. GAIGNAULT - 36-ISSOUDUN